



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 275 859**

51 Int. Cl.:
A01N 27/00 (2006.01)
A01N 35/06 (2006.01)
A01N 43/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02723475 .6**
86 Fecha de presentación : **25.02.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1408752**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2004**

54 Título: **Un procedimiento para inhibir las respuestas de etileno en plantas.**

30 Prioridad: **26.02.2001 US 271533 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **ROHM AND HAAS COMPANY**
100 Independence Mall West
Philadelphia, Pennsylvania 19106-2399, US
North Carolina State University

72 Inventor/es: **Jacobson, Richard, Martin;**
Kelly, Martha, Jean;
Wehmeyer, Fiona, Linette y
Sisler, Edward, C.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 275 859 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Un procedimiento para inhibir las respuestas de etileno en plantas.

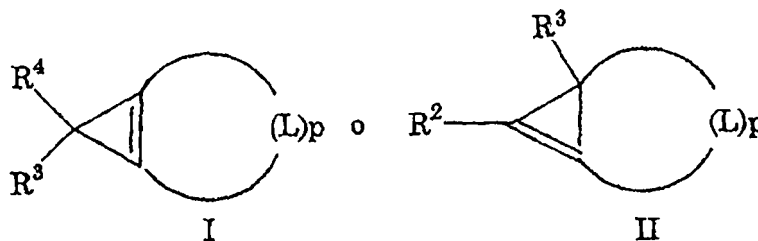
5 La presente invención se refiere en líneas generales a procedimientos para inhibir las respuestas de etileno en plantas y materiales vegetales, y particularmente se refiere a procedimientos para inhibir diversas respuestas de etileno incluyendo la maduración y degradación de las plantas, exponiendo las plantas a derivados de ciclopropeno y composiciones del mismo en las que el ciclopropeno está asociado con otro sistema de anillo.

10 Es bien sabido que el etileno puede causar la muerte prematura de las plantas o partes vegetales incluyendo, por ejemplo, flores, hojas, frutas, y verduras. El etileno también promueve el amarillamiento de las hojas y el crecimiento atrofiado así como los frutos prematuros, la floración, y la caída de las hojas. Se entiende que dichas actividades se consiguen a través de la interacción con un receptor específico de etileno de la planta. Muchos compuestos diferentes del etileno interaccionan con este receptor: algunos imitan la acción del etileno; otros evitan que el etileno se una y por lo tanto contrarrestan esta acción. Para abordar estos efectos inducidos por el etileno, actualmente el estudio de los modos de evitar o reducir los efectos nocivos del etileno sobre las plantas se está viendo afectado por una investigación muy activa e intensa.

20 Los procedimientos para combatir la respuesta de etileno en plantas con diazociclopentadieno y derivados del mismo se describen en la Patente de Estados Unidos N° 5.100.462 de Sisler y col. La Patente de Estados Unidos N° 5.518.988 de Sisler y col. Describe el uso de ciclopropeno y sus derivados, incluyendo 1-metilciclopropeno, como agentes bloqueantes eficaces de la unión de etileno. Sin embargo, un problema principal con estos compuestos es que típicamente son gases inestables que presentan peligro de explosión cuando se comprimen.

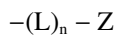
25 A pesar de estos esfuerzos, sigue habiendo una necesidad en la técnica de compuestos y composiciones que controlen la maduración y degradación de la planta. Preferiblemente, los nuevos compuestos evitarán los peligros de explosión de 1-metilciclopropeno y, además, proporcionarán un medio alternativo de suministro, tal como a través de formulaciones líquidas o sólidas.

30 Se ha descubierto una nueva clase de derivados de ciclopropeno que proporcionan muchas de las ventajas observadas anteriormente. Estos compuestos, y sus composiciones, proporcionan un procedimiento para inhibir una respuesta de etileno en una planta que comprende la etapa de poner en contacto la planta con una cantidad inhibitoria de la respuesta de etileno eficaz de un derivado de ciclopropeno de fórmula I o II:



45 o una mezcla de los mismos, donde:

a) cada uno de R^2 , R^3 , y R^4 es independientemente un grupo de fórmula:

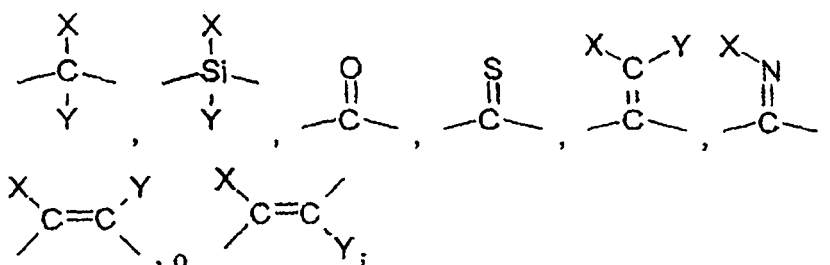


50 en la que:

i) n es un número entero de 0 a 12 y p es un número entero de 3 a 10;

55 ii) cada L se selecciona independientemente entre un miembro del grupo D, E, o J en el que:

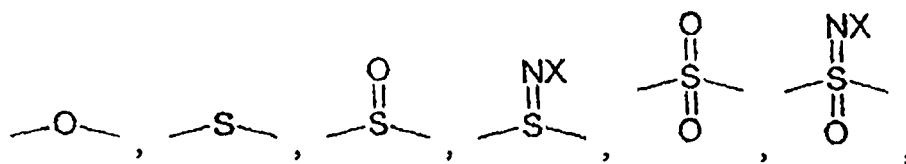
D es de fórmula:



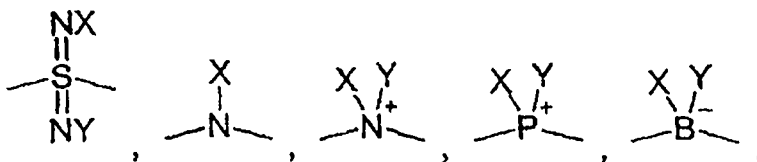
ES 2 275 859 T3

E es de fórmula:

5

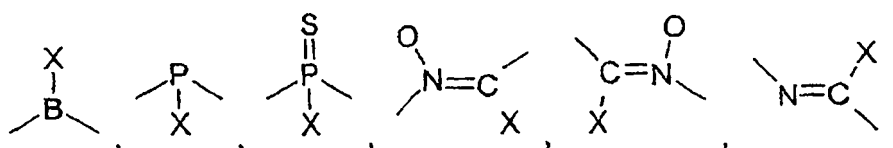


10

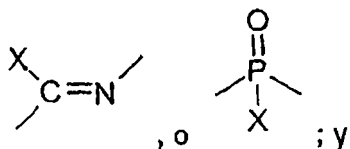


15

20



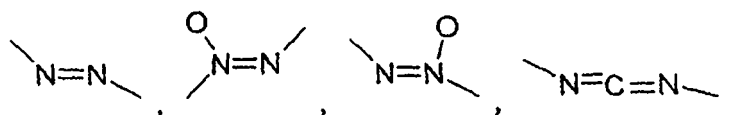
25



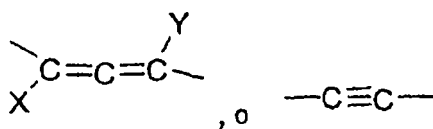
30

J es de fórmula:

35



40

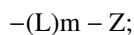


45

en las que:

50

A) cada X e Y es independientemente un grupo de fórmula:



55 y

B) m es un número entero de 0 a 8; y

C) no más de dos grupos E están adyacentes entre sí y ninguno de los grupos J están adyacentes entre sí;

60

iii) cada Z se selecciona independientemente entre:

A) hidrógeno, halo, ciano, nitro, nitroso, azido, clorato, bromato, yodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio, o

65

B) un grupo G, donde G es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico; monocíclico, bicíclico, tricíclico, o condensado; insaturado, parcialmente saturado, o saturado; no sustituido o sustituido en el que;

quilamino, halocicloalcoxícicloalquenilo, halocicloalcoxícicloalquilo, halocicloalcoxícicloalquinilo, halocicloalque-
 nilo, halocicloalquilo, halocicloalquinilo, hidroxícicloalquenilo, hidroxícicloalquilo, hidroxícicloalquinilo, trialquilsil-
 ilícicloalquenilo, trialquilsilícicloalquilo, trialquilsilícicloalquinilo, dialquilaminocicloalquilo, alquilsulfonilcicloal-
 quilo, cicloalquilcarboniloxialquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, alquiltiocicloalquenilo, alquiltiocicloalquilo, alquiltio-
 cicloalquinilo, dicicloalquilaminosulfonilo, haloalquiltiocicloalquenilo, haloalquiltiocicloalquilo, haloalquiltiocicloal-
 quinilo; arilo, alquenilarilo, alquilarilo, alquinarilo, acetilaminoarilo, ariloxi, alcóxialcoxíarilo, alcóxiarilo, alcóxicar-
 bonilarilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxiarilo, carboxiarilo, diarilamino, haloalcoxíarilo, haloarilo, hidroxiarilo, trial-
 quilsililarilo, dialquilaminoarilo, alquilsulfonilarilo, arilsulfonilalquilo, alquiltioarilo, ariltioalquilo, diarilaminosulfo-
 nilo, haloalquiltioarilo; heteroarilo, alqueniloheteroarilo, alquilheteroarilo, alquinheteroarilo, acetilaminoheteroarilo,
 10 heteroariloxi, alcóxialcoxíheteroarilo, alcóxiheteroarilo, alcóxicarbonilheteroarilo, heteroarilcarbonilo, alquilcarboni-
 loxíheteroarilo, carboxíheteroarilo, diheteroarilamino, haloalcoxíheteroarilo, haloheteroarilo, hidroxíheteroarilo, trial-
 quilsilílheteroarilo, dialquilaminoheteroarilo, alquilsulfonilheteroarilo, heteroarilsulfonilalquilo, alquiltioheteroarilo,
 heteroariltioalquilo, diheteroarilaminosulfonilo, haloalquiltioheteroarilo; heterociclilo, alquenilheterociclilo, alquilhe-
 terociclilo, alquinheterociclilo, acetilaminoheterociclilo, heterocicliloxi, alcóxialcoxíheterociclilo, alcóxiheterociclilo,
 15 alcóxicarbonilheterociclilo, heterociclilcarbonilo, alquilcarboniloxíheterociclilo, carboxíheterociclilo, diheterociclila-
 mino, haloalcoxíheterociclilo, haloheterociclilo, hidroxíheterociclilo, trialquilsilílheterociclilo, dialquilaminohetero-
 ciclilo, alquilsulfonilheterociclilo, alquiltioheterociclilo, heterocicliltioalquilo, diheterociclilaminosulfonilo, haloal-
 quiloltioheterociclilo; hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo, ciano, nitro, nitroso, azido, clorato, bromato, yodato,
 isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio; acetoxi, carboetoxi, cianato, nitrato, nitrito, perclorato, alenilo;
 20 butilmercapto, dietilfosfonato, dimetilfenilsililo, isoquinolilo, mercapto, naftilo, fenoxi, fenilo, piperidino, piridilo,
 quinolilo, trietilsililo, trimetilsililo; y análogos sustituidos de los mismos.

Los grupos G típicos incluyen, por ejemplo: cicloalquilo saturado o insaturado, biciclilo, triciclilo, policiclilo, hete-
 rociclilo saturado o insaturado, sistemas de anillo de fenilo, naftilo o heteroarilo no sustituidos o sustituidos tales como,
 25 por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopent-3-en-1-ilo, 3-metoxíciclohexan-1-ilo, fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluoro-
 fenilo, 4-bromofenilo, 3-nitrofenilo, 2-metoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 2-metil-
 3-metoxifenilo, 2,4-dibromofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 4-metoxifenilo, naftilo,
 2-cloronaftilo, 2,4-dimetoxifenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 2-yodo-4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-
 ilo, pirazinilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazinilo, triazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, tiofen-2-ilo,
 30 tiofen-3-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo,
 quinolilo, isoquinolilo, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, piperazinilo, dioxo-
 lanilo, dioxanilo, indolinilo y 5-metil-6-cromanilo, adamantilo, norbornilo, y sus análogos sustituidos tales como, por
 ejemplo: 3-butil-piridin-2-ilo, 4-bromo-piridin-2-ilo, 5-carboetoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxietoxi-piridin-2-ilo.

35 Cuando el compuesto es de fórmula I; preferiblemente, uno de R^3 y R^4 es hidrógeno; más preferiblemente, tanto R^3 como R^4 son hidrógeno. Cuando el compuesto es de fórmula II; preferiblemente uno de R^2 y R^3 es hidrógeno; más preferiblemente R^3 es hidrógeno; Mucho más preferiblemente, tanto R^2 como R^3 son hidrógeno. Cuando el compuesto es de fórmula III; preferiblemente uno de R^1 y R^2 es hidrógeno; más preferiblemente, tanto R^1 como R^2 son hidrógeno.

40 Preferiblemente, n es de 0 a 8. Mucho más preferiblemente, n es de 1 a 7. Preferiblemente, m es de 0 a 4. Mucho más preferiblemente, m es de 0 a 2. Preferiblemente, p es de 4 a 8. Mucho más preferiblemente, p es de 4 a 7. Preferiblemente, q es de 2 a 8. Más preferiblemente, q es de 3 a 7. Mucho más preferiblemente, q es de 4 a 6.

45 Preferiblemente, D es -CXY-, -SiXY-, -CO-, o -CS-. Más preferiblemente D es -CO- o -CXY-. Preferiblemente, E es -O-, -S-, -NX-, o -SO₂-. Más preferiblemente, E es -O-. Preferiblemente, X e Y son independientemente H, halo, OH, SH, -C(O) alquilo(C₁-C₄)-, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄)-, -O-alquilo(C₁-C₄)-, -S-alquilo(C₁-C₄), o alquilo(C₁-C₄) sustituido o no sustituido. Preferiblemente, Z es H, halo, o G. Más preferiblemente, Z es H o G.

50 Preferiblemente, cada G es independientemente un anillo arilo, heteroarilo, heterociclilo, o cicloalquilo; de cinco, seis, o siete miembros; sustituido o no sustituido. Más preferiblemente, cada G es independientemente un fenilo, piridilo, ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo, pirrolilo, furilo, tiofenilo, triazolilo, pirazolilo, 1,3-dioxolanilo, o morfolinilo sustituido o no sustituido. Incluso más preferiblemente, G es fenilo, ciclopentilo, cicloheptilo, o ciclohexilo no sustituido o sustituido. Mucho más preferiblemente, G es ciclopentilo, cicloheptilo, ciclohexilo, fenilo, o fenilo sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre 1 a 3 metilo, metoxi, y halo.

55 Otro aspecto de la presente invención es un procedimiento para bloquear los receptores de etileno en las plantas aplicando a las plantas una cantidad de bloqueo del receptor de etileno eficaz del derivado de ciclopropeno de fórmula I, II, o III, o una composición del mismo.

60 También se describen procedimientos para inhibir la abscisión en una planta, prolongando la vida de una flor cortada, e inhibiendo la maduración de una fruta o verdura recogida, que comprende aplicar a la planta una cantidad eficaz del derivado de ciclopropeno de fórmula I, II, o III, o una composición del mismo.

65 Los procedimientos descritos en este documento pueden realizarse de una diversidad de modos, tal como poniendo en contacto la planta con un derivado de ciclopropeno o una composición del mismo, sea en forma sólida, líquida, o gaseosa, o exponiendo la planta, flor cortada, fruta recogida o verdura recogida en una atmósfera infundida con el derivado de ciclopropeno o una composición del mismo. A continuación se analizan en detalle estos y otros procedimientos adecuados de aplicación. Para los propósitos de esta invención, "poner en contacto" significa poner

ES 2 275 859 T3

el ciclopropeno y una planta en íntima asociación entre sí de modo que se vea afectada una cantidad suficiente de receptores de etileno por el ciclopropeno.

Las composiciones agrícolas que comprenden los compuestos de esta invención también están incluidas en la invención. Preferiblemente, las composiciones comprenden del 0,005% al 99%, en peso; preferiblemente del 1% al 95%, en peso; más preferiblemente del 2% al 90%, en peso; incluso más preferiblemente del 3% al 80%, en peso; o mucho más preferiblemente del 4% al 70%, en peso, de los compuestos activos de la presente invención. Estas composiciones pueden comprender uno o más adyuvantes, tales como, por ejemplo, vehículos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos y/o dispersantes, agentes humectantes, agentes de difusión, agentes de dispersión, adherentes, adhesivos, desespumantes, espesantes, y agentes emulsionantes. Dichos adyuvantes habitualmente usados en la técnica pueden encontrarse en John W. McCutcheon, Inc. publicación *Detergents and Emulsifiers, Annual*, Allured Publishing Company, Ridgewood, New Jersey, U.S.A.

Como se usa en este documento, todos los porcentajes son porcentajes en peso y todas las partes son partes en peso, salvo que se especifique de otro modo, y son globales y combinables. Todas las proporciones son en peso y todos los intervalos de proporciones son globales y combinables. Todos los intervalos molares son globales y combinables.

Pueden usarse numerosos disolventes orgánicos como vehículos para los compuestos activos de la presente invención tales como, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, benceno, tolueno, xileno, queroseno, gasoil, fuel oil y nafta de petróleo, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona, hidrocarburos clorados tales como tetracloruro de carbono, ésteres tales como acetato de etilo, acetato de amilo y acetato de butilo, éteres, por ejemplo, monometil éter de etilenglicol y monometil éter de dietilenglicol, alcoholes, por ejemplo, etanol, metanol, isopropanol, alcohol amílico, etilenglicol, propilenglicol, acetato de butil carbitol y glicerina.

También pueden emplearse mezclas de agua y disolventes orgánicos, en forma de soluciones o emulsiones, como vehículos inertes para los compuestos activos.

Las formulaciones sólidas líquidas, y gaseosas pueden prepararse por diversos procedimientos convencionales. Por tanto, puede revolverse el ingrediente activo, en forma finamente dividida si es un sólido, junto con vehículo sólido finamente dividido. Como alternativa, el ingrediente activo en forma líquida, incluyendo mezclas, soluciones, dispersiones, emulsiones y suspensiones del mismo puede mezclarse con un vehículo sólido en forma finamente dividida. Además, el ingrediente activo en forma sólida puede mezclarse con un vehículo líquido para forma una mezcla, solución, dispersión, emulsión, suspensión o similar.

Los compuestos activos de la presente invención pueden aplicarse a las plantas por diversos medios adecuados. Por ejemplo, un compuesto activo puede aplicarse solo en forma gaseosa, líquida, o sólida poniendo en contacto el compuesto con la planta a tratar. Además el compuesto activo puede convertirse en la forma salina, y después aplicarse a la plantas. Como alternativa, pueden formarse composiciones que contienen uno o más compuestos activos de la presente invención. Las composiciones pueden aplicarse en forma gaseosa, líquida, o sólida poniendo en contacto la composición con la planta a tratar. Dichas composiciones pueden incluir un vehículo inerte. De forma similar, cuando está en forma gaseosa, el compuesto puede dispersarse en un vehículo gaseoso inerte para proporcionar una solución gaseosa. El compuesto activo también puede suspenderse en una solución líquida tal como un disolvente orgánico o una solución acuosa que puede servir como vehículo inerte. Las soluciones que contienen el compuesto activo pueden ser heterogéneas u homogéneas y pueden ser de diversas formas incluyendo mezclas, dispersiones, emulsiones, suspensiones y similares.

Los ciclopropenos también pueden encapsularse en un agente de encapsulación molecular. Los agentes de encapsulación preferidos incluyen ciclodextrinas, éteres corona, polisiloxanos, y zeolitas. Los agentes de encapsulación más preferidos incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, y γ -ciclodextrina. El agente de encapsulación más preferido variará dependiendo del tamaño de los sustituyentes R. Sin embargo, como apreciará un especialista en la técnica, cualquier ciclodextrina o mezcla de ciclodextrinas, polímero de ciclodextrina así como ciclodextrina modificada también puede utilizarse de acuerdo con la presente invención. Las ciclodextrinas están disponibles en Wacker Biochem Inc., Adrian, MI o Cerestar USA, Hammond, IN, así como otros vendedores.

Los compuestos activos y composiciones de los mismos también pueden aplicarse como aerosoles, por ejemplo, dispersándolos en aire usando un gas comprimido tal como, por ejemplo, nitrógeno, dióxido de carbono, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, u otros halocarbonos.

La cantidad del ciclopropeno necesaria para inhibir los efectos del etileno variará dependiendo del ciclopropeno particular, el tipo y cantidad de material vegetal presente, la composición de ciclopropeno usada, y el volumen a tratar. Generalmente, una concentración de tratamiento con gas (medida volumen/volumen) del ciclopropeno en la cámara tratada de aproximadamente 0,1 partes por billón ("ppb") a 1000 partes por millón ("ppm") proporciona una inhibición de etileno adecuada. Del mismo modo, una concentración de tratamiento de pulverización aplicada (medida peso/peso) del ciclopropeno de aproximadamente 0,01 partes por billón ("ppb") a 1000 partes por millón ("ppm") proporciona una inhibición de etileno adecuada.

El término "planta" se usa en un sentido genérico en este documento, e incluye, por ejemplo, plantas de tallo leñoso tales como árboles y arbustos; hierbas; verduras, frutas, y cultivos agrícolas; y plantas ornamentales. Las plantas a tratar

ES 2 275 859 T3

por los procedimientos descritos en este documento incluyen plantas completas y cualquier parte de las mismas, tal como cultivos de campo, plantas en macetas, semillas, flores cortadas (tallos y flores), y frutas y verduras recogidas.

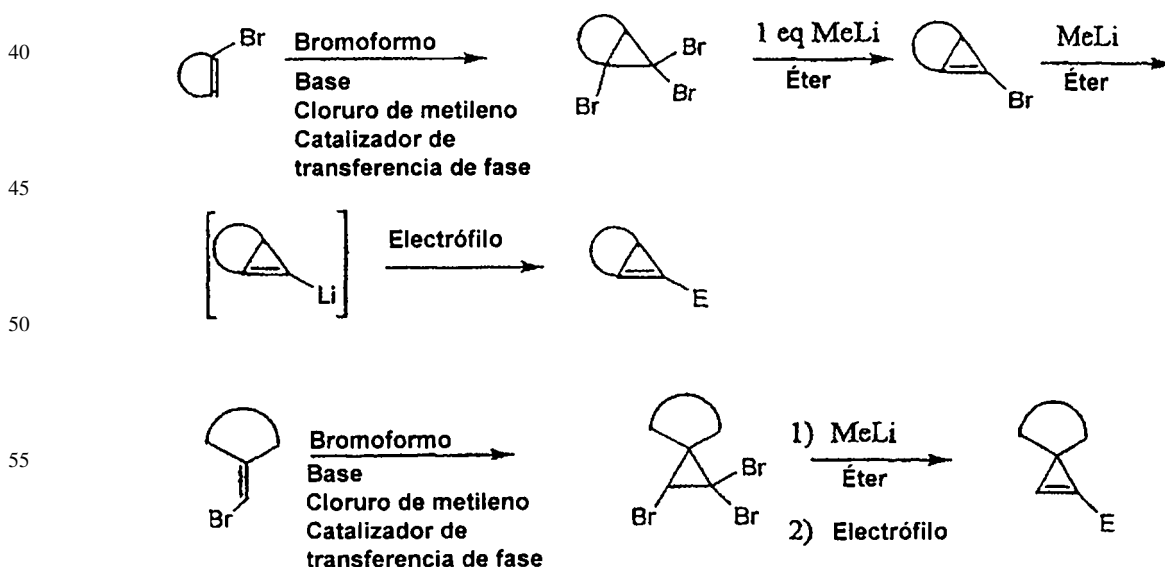
Las plantas tratadas con los compuestos y por los procedimientos de la presente invención se tratan preferiblemente con una cantidad no fitotóxica del compuesto activo.

La presente invención puede emplearse para modificar una diversidad de diferentes respuestas de etileno tales como, por ejemplo, la maduración y/o senescencia de las flores, frutas, y verduras; abscisión del follaje, flores, y frutas; el acortamiento de la vida de las plantas ornamentales tales como plantas en macetas, flores cortadas, arbustos, semillas, y plantas de semillero latentes; en algunas plantas (por ejemplo, guisante) la inhibición del crecimiento, la estimulación del crecimiento (por ejemplo, arroz), actividad de las auxinas, inhibición del crecimiento terminal, control de la dominancia apical, aumento en la ramificación, aumento en la formación de brotes, cambio de la morfología de las plantas, modificación de la susceptibilidad a patógenos vegetales tales como hongos, cambio de las composiciones bioquímicas de las plantas (tales como aumento del área de la hoja con relación al área del tallo), malogro o inhibición de la floración y desarrollo de semillas, efectos del viento o la lluvia, estimulación de la germinación de las semillas y rotura de la latencia, y efectos de las hormonas o epinastia.

Los compuestos activos de la presente invención han demostrado ser inhibidores inesperadamente potentes de la acción del etileno sobre las plantas, frutas y verduras, incluso cuando se aplican bajas concentraciones. Entre otras cosas, los compuestos de la presente invención pueden producir un periodo más largo de insensibilidad a etileno que los compuestos encontrados en la técnica anterior. Este periodo más largo de insensibilidad puede suceder incluso cuando se aplican los compuestos de la presente invención a una concentración más baja que los compuestos previos.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por varios procedimientos. Para referencias generales véase Closs, G. L. *Advan. Alicyclic Chem.* 1966,1, 53-127 y Al Dulayymi, A. R.; Al Dulayymi, J. R.; Baird, M. S.; y Koza, G. *Russian Journal of Organic Chemistry* 1997, 33, 798-816.

La reacción de una bromo-olefina con dibromocarbeno da un tribromociclopropano, que puede convertirse en el ciclopropeno con metillitio u otros compuestos de organolitio compuestos como se muestra, (véase Baird, M. S.; Hussain, H. H.; Nethercott, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1986, 1845-1854 y Baird, M. S.; Fitton, H. L.; Clegg, W; McCamley, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 321-326). Si se usa un equivalente de metillitio u otro alquililitio, se obtiene el ciclopropeno mono-bromado. Con dos o más equivalentes del alquililitio, se forma el ciclopropeno litiado. Éste se puede inactivar con agua para dar los ciclopropenos mostrados (E=H). Como alternativa, puede hacerse reaccionar el ciclopropenilitio con electrófilos para dar ciclopropenos derivatizados. Los ejemplos de dichos electrófilos incluyen agentes alquilantes, clorosilanos trisustituidos, boratos, disulfuros de dialquilo o diarilo, cetonas, aldehídos, ésteres, amidas y nitrilos.

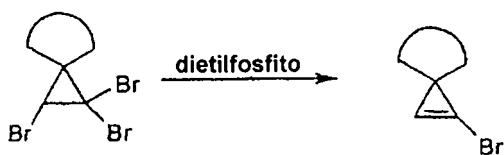


Las bromo-olefinas pueden prepararse por procedimientos convencionales. Pueden usarse cloro-olefinas en lugar de bromo-olefinas.

Los ciclopropanos tribromados también pueden convertirse en ciclopropanos mono-bromados con agentes reductores tales como dietilfosfito. También podrían usarse otros agentes reductores.

ES 2 275 859 T3

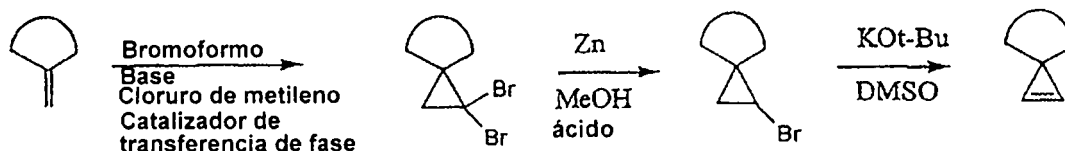
5



10

También puede hacerse reaccionar una olefina 1,1-disustituida con dibromocarbeno para dar un intermedio di-bromado. Éste puede reducirse con cinc al ciclopropano mono-bromado. La eliminación del bromuro con base da el ciclopropeno (referencia Binger, P. *Synthesis* 1974, 190).

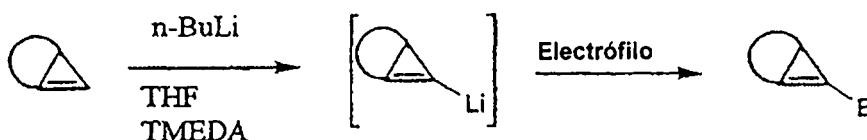
15



20

Los ciclopropenos sustituidos pueden desprotonarse con reactivos de alquililitio y hacerse reaccionar con electrófilos.

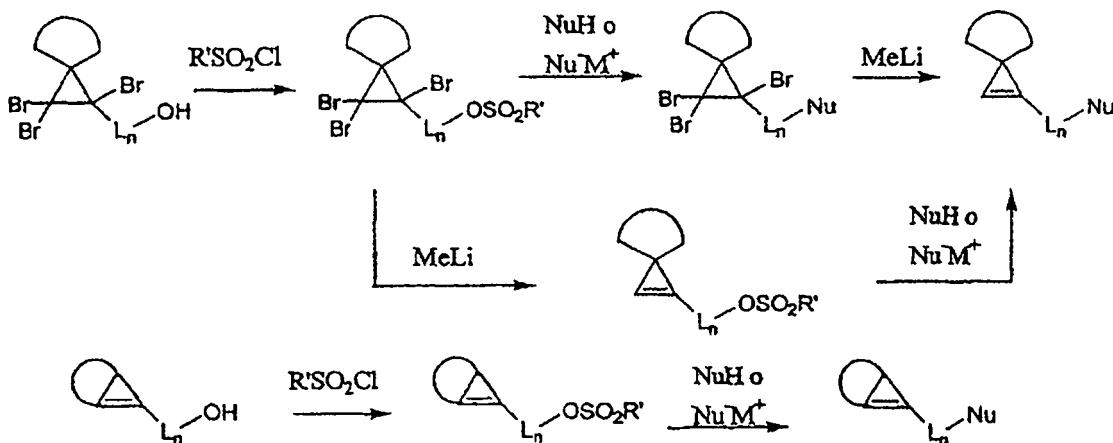
25



30

Los tribromociclopropanos o ciclopropenos que contienen un alcohol pueden convertirse en un buen grupo saliente tal como un derivado sulfonato. El grupo saliente puede desplazarse con nucleófilos para dar otros ciclopropenos sustituidos.

35



40

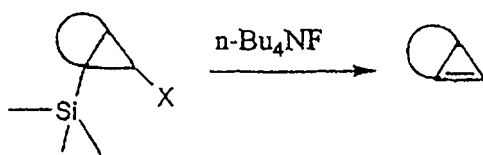
45

50

55

Los 1-trialquilil-2-halociclopropanos también experimentan una eliminación catalizada con fluoruro para dar ciclopropenos (Billups, W. E.; Lee, G-A; Arney, B. E.; Whitmire, K. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 7980 y Banwell, M. G.; Corbett, M.; Gulbis, J.; Mackay, M.F.; Reum, M. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1993, 945).

60



65

Pueden prepararse cetales espirocíclicos por el procedimiento de Isaka, M.; Matsuzawa, S. Y.; Ejiri, S.; Miyachi, Y.; Nakamura, E. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 4727.

Pueden encontrarse otros procedimientos para preparar ciclopropenos en las siguientes referencias: Duerr, H., *Angew. Chem.* 1967, 24, 1104; Closs y col., *J. Am. Chem.* 1963, 85, 3796; Baird, M. S.; Dale, C. M.; Al Dulayymi, J.

ES 2 275 859 T3

R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1993, 1373-1374; Köster, R. y col, Liebigs Annalen Chem. 1973, 1219-1235; Closs, G. L.; Closs, L. E., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1003-1004; Stoll, A. T.; Negishi, E., Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5671-5674.

5 Ejemplos

General: El Compuesto 1 se almacenó a -80°C . Todas las reacciones se realizaron en atmósfera de nitrógeno. Todos los compuestos diana eran del 80% o mayor pureza salvo que se indique de otro modo.

10 Ejemplo 1

Preparación de Bicyclo[5.1.0]oct-1(8)eno (Compuesto 1)

a. 1,2-Dibromocicloheptano

15

A una solución enfriada de 10,02 g (0,104 mol) de ciclohepteno en 60 g de cloruro de metileno se añadieron 15,99 g (0,0999 mol) de bromo en cloruro de metileno a una velocidad para mantener la temperatura interna de -20°C a -25°C . El disolvente se retiró de la mezcla de reacción al vacío para producir 23,4 g de 1,2-dibromoheptano.

20

b. 1-Bromo-ciclohepteno

25

A 6,2 g (11,1 mmol) de una solución de terc-butóxido de potasio al 20% (p/p) en tetrahidrofurano se añadieron 2,3 g (8,98 mmol) de 1,2-dibromoheptano. Después de agitar 40 minutos la mezcla de reacción se concentró al vacío. Después de añadir éter dietílico y agua, la mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 1,5 g de 1-bromociclohepteno.

30

c. Dibromuro de *N,N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetrametiletildiamonio y dibromuro de *N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetraetiletildiamonio (Catalizadores de transferencia de fase)

35

A una solución agitada de 16,5 g (142 mmol) de *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina en 60 g de acetonitrilo se añadieron 50,1 g (292 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se auto-calentó y se dejó agitar durante 2,5 horas en que se observó un precipitado pesado. La suspensión se diluyó con éter dietílico, se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó produciendo 61,8 g del dibromuro de *N,N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetrametiletildiamonio deseado, un sólido blanco pf 230-232°C.

40

De un modo análogo, usando *N,N,N',N'*-tetraetiletildiamina se obtiene dibromuro de *N,N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetraetiletildiamonio, un sólido blanco pf 190-193°C, que se descompone.

45

d. 1,8,8-Tribromo-bicyclo[5.1.0]octano

50

A una solución de 12 g (6,86 mmol) de 1-bromo-ciclohepteno en 52 g (206 mmol) de bromoformo y 56 g de cloruro de metileno se añadieron 0,73 g (1,59 mmol) de dibromuro de *N,N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetrametiletildiamonio y 18,8 g (152 mmol) de hidróxido potásico acuoso al 45%. Después de 24 horas la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. A la fase orgánica aislada se añadieron 0,73 g (1,59 mmol) de dibromuro de *N,N'*-dibencil-*N,N,N',N'*-tetrametiletildiamonio y 18,8 g (152 mmol) de hidróxido potásico acuoso al 45%. Después de 24 horas la mezcla de reacción se vertió en agua. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase orgánica aislada se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se secó al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con hexanos. El aceite resultante se purificó por destilación al vacío para producir 7,8 g de 1,8,8-tribromobicyclo[5.1.0]octano.

55

e. Bicyclo[5.1.0]oct-1(8)-eno

60

Se colocó una solución de 1,06 g (3,05 mmol) de 1,8,8-tribromo-bicyclo[5.1.0]octano en 4 ml de éter dietílico en atmósfera de nitrógeno por el uso de una válvula Firestone. Enfriando en un baño de agua enfriada con hielo, se añadieron lentamente 6,55 ml (9,15 mmol) de metillitio 1,4 M en éter dietílico con una jeringa. Después de 15 minutos, se añadieron 2 ml de agua con una jeringa. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se filtró. El disolvente se retiró del filtrado al vacío con un baño de temperatura por debajo de 20°C para producir 0,370 g de bicyclo[5.1.0]oct-1(8)-eno un 30% puro en forma de un aceite.

Ejemplo 2

65

Preparación de 6,6-Dimetil-1-octil-4,8-dioxa-espiro[2.5]oct-1-eno (Compuesto 2)

Este compuesto se prepara por el procedimiento de Isaka, M.; Matsuzawa, S. Y.; Ejiri, S.; Miyachi, Y.; Nakamura, E. J. Org. Chem., 1989, 54, 4727.

ES 2 275 859 T3

Los compuestos se caracterizaron usando una diversidad de técnicas espectroscópicas. Los datos de RMN para los compuestos se dan en la Tabla 1. Para compuestos que contienen impurezas, los desplazamientos químicos de las impurezas no se presentan, y las integrales se ajustan para reflejar solamente la contribución del compuesto diana.

TABLA 1

Datos de RMN

Nº Comp	RMN
1	(CDCl ₃): 1,3-2,8(m, 11H), 6,5(s, 1H)
2	(CDCl ₃): 0,87 (t, 3H), 1,00 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,15-1,45 (m, 10H), 1,6 (pentet, 2H), 2,52 (t, 2H), 3,65-3,8 (m, 4H), 7,32 (sa, 1H)

Actividad Biológica

Ensayo de Epinastia del Tomate

Objetivo: El procedimiento de ensayo está diseñado para determinar la capacidad de un compuesto experimental de bloquear la respuesta de crecimiento epinástico inducida por etileno en plantas de tomate donde el compuesto experimental se administra como un gas volátil o como un componente de una solución de pulverización.

Las cámaras de tratamiento son de un tamaño apropiado para las plantas de ensayo y son herméticas. Cada una se ajusta con un tabique reutilizable a usar para la inyección de etileno. Las plantas de ensayo son plantas de semillero de tomate de la variedad Patio plantadas a dos plantas por maceta de plástico de tres pulgadas cuadradas (19,35 cm²).

El tratamiento con gas volátil implica colocar dos macetas de tomates var. Patio en una cámara de tratamiento de poliestireno de 4,8 l de volumen junto con una mitad (sección superior o inferior) de una placa Petri de 50 x 9 mm de plástico que contiene un lecho de filtro Gelman. La cantidad apropiada de compuesto experimental, disuelto en 1,0 ml de acetona, se pipetea sobre el lecho de filtro y se sella inmediatamente la cámara. Cuatro horas después se inyecta una concentración final de etileno gaseoso igual a 10 ppm v/v en la cámara sellada. Dieciséis horas después se abren las cámaras en una campana de escape, se deja airear y la plantas se registran visualmente para el grado de protección contra epinastia inducida por etileno otorgada por el compuesto experimental en comparación con los controles tratados con etileno y no tratados a una escala de 0 a 10. Un índice de 10 significa protección completa. Un índice de 0 significa sin protección de los efectos del etileno. Las concentraciones de tratamiento con gas son volumen/volumen.

El tratamiento por aplicación con pulverización implica usar un atomizador DeVilbiss para cubrir completamente todo el follaje y los tallo de dos macetas de plantas de tomate var. Patio con la cantidad apropiada de compuesto experimental disuelto en acetona al 10%/agua al 90% con tensioactivo Silwett L-77 al 0,05%. Las plantas se secan al aire en una campana de secado durante cuatro horas, después se transfieren a una cámara de poliestireno de 4,8 l que se sella.

Se inyecta una concentración final de etileno gaseoso igual a 10 ppm v/v en la cámara sellada. Dieciséis horas después se abren las cámaras en una campana de escape, se dejan airear y se registran visualmente la plantas para el grado de protección contra epinastia inducida por etileno otorgada por el compuesto experimental en comparación con controles tratados con etileno y no tratados a una escala de 0 a 10. Un índice de 10 significa protección completa. Un índice de 0 significa sin protección de los efectos de etileno.

En la Tabla 2 se da la actividad de los compuestos de esta invención en el ensayo de epinastia del tomate cuando se aplican como un gas o como una pulverización.

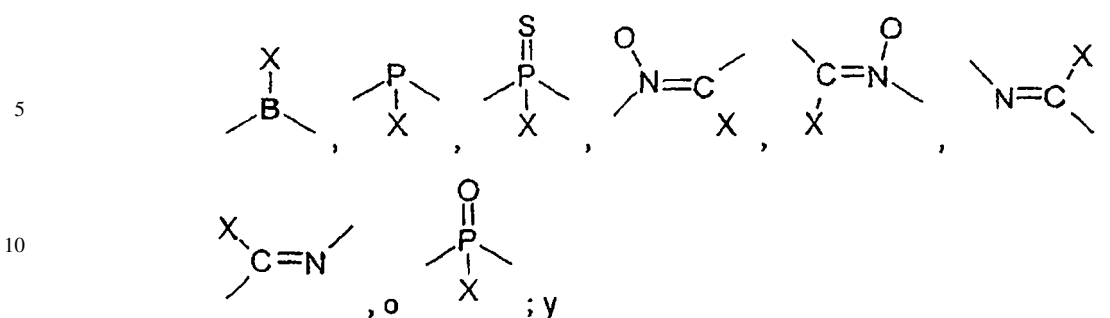
TABLA 2

Actividad de los compuestos de esta invención en el ensayo de epinastia del tomate

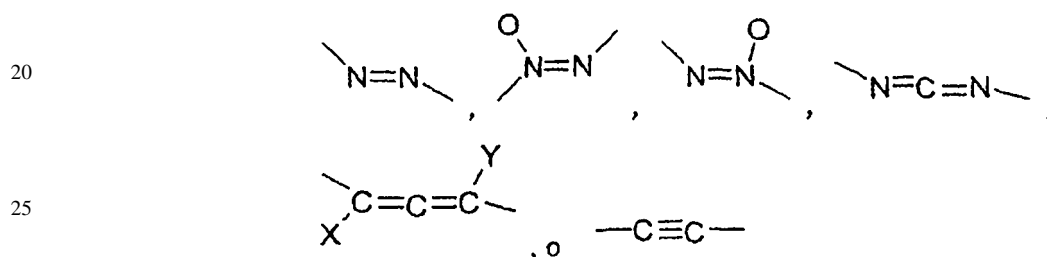
Nº Comp	Gas a 1000 ppm	Gas a 10 ppm	Pulverización a 10 ppm
1	NT	8	0
2	4	0	0

NT significa no ensayado.

ES 2 275 859 T3

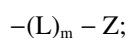


J es de fórmula:



en las que:

A) cada X e Y es independientemente un grupo de fórmula:



35

y

B) m es un número entero de 0 a 8; y

40 C) no más de dos grupos E están adyacentes entre sí y ninguno de los grupos J están adyacentes entre sí;

iii) cada Z se selecciona independientemente entre:

45 A) hidrógeno, halo, ciano, nitro, nitroso, azido, clorato, bromato, yodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotío, o

B) un grupo G, donde G es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico; monocíclico, bicíclico, tricíclico, o condensado; insaturado, parcialmente saturado, o saturado; no sustituido o sustituido en el que;

50 1) cuando el sistema de anillo contiene un anillo heterocíclico de 3 ó 4 miembros, el anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo;

55 2) cuando el sistema de anillo contiene un anillo heterocíclico de 5 o más miembros o un anillo heterocíclico policíclico, el anillo heterocíclico o heterocíclico policíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos;

3) cada heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O, y S;

4) el número de sustituyentes es de 0 a 5 y cada sustituyente se selecciona independientemente entre X

60 b) el número total de átomos que no son hidrógeno en cada compuesto es 50 o menos;

sus enantiómeros, estereoisómeros, sales, y mezclas de los mismos; o una composición de los mismos.

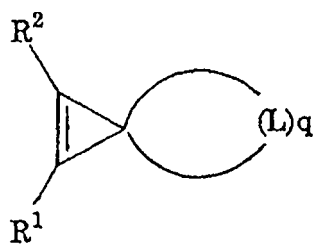
2. Un procedimiento para inhibir una respuesta de etileno en una planta, que comprende

65

poner en contacto la planta con una cantidad inhibidora de la respuesta de etileno eficaz de un compuesto de fórmula III:

ES 2 275 859 T3

5



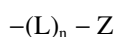
10

III

en la que:

15

a) cada uno de R¹ y R² es independientemente un grupo de fórmula:



20

en la que:

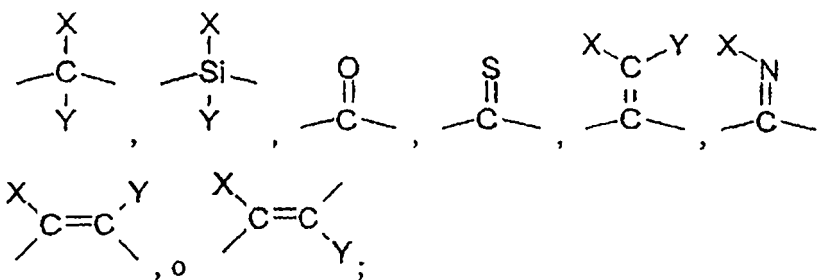
i) n es un número entero de 0 a 12 y q es un número entero de 2 a 11;

ii) cada L se selecciona independientemente entre un miembro del grupo D, E, o J en el que:

25

D es de fórmula:

30

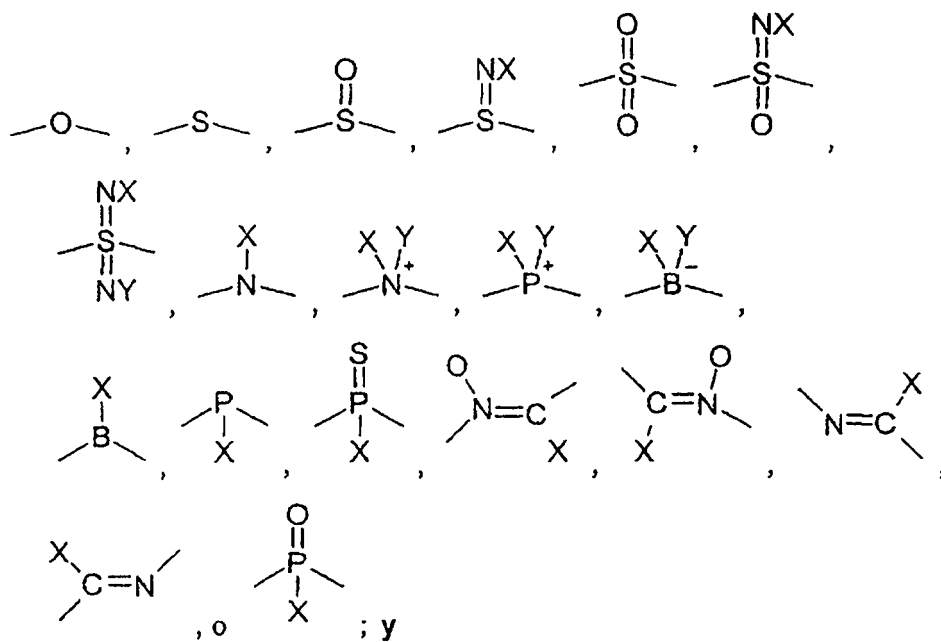


35

E es de fórmula:

40

45

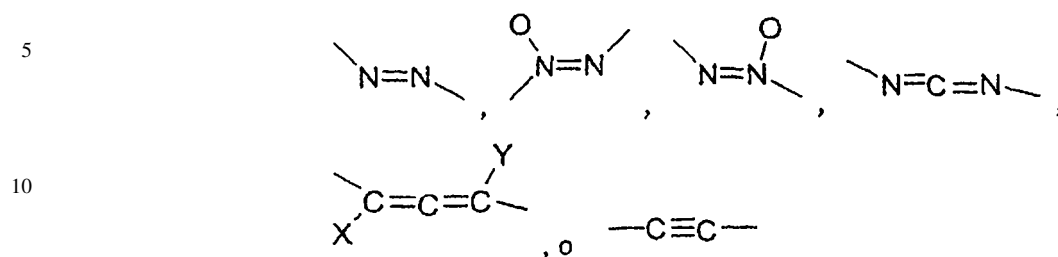


60

65

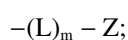
ES 2 275 859 T3

J es de fórmula:



15 en las que:

A) cada X e Y es independientemente un grupo de fórmula:



20

y

B) m es un número entero de 0 a 8; y

25

C) no más de dos grupos E están adyacentes entre sí y ninguno de los grupos J están adyacentes entre sí;

iii) cada Z se selecciona independientemente entre:

30

A) hidrógeno, halo, ciano, nitro, nitroso, azido, clorato, bromato, yodato, isocianato, isocianido, isotiocianato, pentafluorotio, o

B) un grupo G, donde G es un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico; monocíclico, bicíclico, tricíclico, o condensado; insaturado, parcialmente saturado, o saturado; no sustituido o sustituido en el que;

35

1) cuando el sistema de anillo contiene un anillo heterocíclico de 3 ó 4 miembros, el anillo heterocíclico contiene 1 heteroátomo;

2) cuando el sistema de anillo contiene un anillo heterocíclico de 5 o más miembros o un anillo heterocíclico policíclico, el anillo heterocíclico o heterocíclico policíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos;

40

3) cada heteroátomo se selecciona independientemente entre N, O, y S;

4) el número de sustituyentes es de 0 a 5 y cada sustituyente se selecciona independientemente entre X

45

b) el número total de átomos que no son hidrógeno en cada compuesto es 50 o menos;

sus enantiómeros, estereoisómeros, sales, y mezclas de los mismos;

50

o una composición de los mismos.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la respuesta de etileno es una o más de maduración o senescencia de las flores, frutas, y verduras; abscisión del follaje, flores, y frutos; el acortamiento de la vida de plantas ornamentales, flores cortadas, arbustos, semillas, o plantas de semillero latentes; inhibición del crecimiento; estimulación del crecimiento; actividad de las auxinas; inhibición del crecimiento terminal; control de la dominancia apical; aumento en la ramificación; aumento en la formación de brotes; cambio de la morfología de las plantas, modificación de la susceptibilidad a patógenos vegetales tales como hongos; cambio de las composiciones bioquímicas; inducción de resistencia a plagas; malogro o inhibición de la floración o desarrollo de semillas; efectos del viento o la lluvia; estimulación de la germinación de las semillas; rotura de la latencia; efectos de las hormonas; y efectos de la epinastia.

55

60

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula I y uno de R³ y R⁴ es hidrógeno.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula II y uno de R² y R³ es hidrógeno.

65

6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que uno de R¹ y R² es hidrógeno.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que n es de 0 a 8.

ES 2 275 859 T3

8. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que m es de 0 a 4.

9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que p es de 4 a 7.

5 10. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que q es de 4 a 6.

11. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que:

10 a) cada D es independientemente -CXY-, -SiXY-, -CO-, o -CS-;

b) cada E es independientemente -O-, -S-, -NX-, o -SO₂-;

15 c) cada X e Y es independientemente H, halo, OH, SH, -C(O)alquilo(C₁-C₄)-, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄)-, -O-alquilo(C₁-C₄), -S-alquilo(C₁-C₄), o alquilo(C₁-C₄) sustituido o no sustituido; y

d) cada Z es independientemente H, halo, o G.

20 12. El procedimiento de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R², R³, y R⁴, cuando están presentes, se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno y alquilo(C₁-C₄).

25

30

35

40

45

50

55

60

65